

559, 784

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日:

2004年10月7日(07.10.2004)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2004/084916 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: A61K 31/7008, A61P 31/00, 39/00

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/000281

(22) 国际申请日: 2004年3月29日(29.03.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
03108280.7 2003年3月27日(27.03.2003) CN

(71) 申请人(除美国以外的所有指定国): 中国人民解放军第三军医大学(THIRD MILITARY MEDICAL UNIVERSITY, CHINESE PEOPLE'S LIBERATION ARMY, P.R. OF CHINA) [CN/CN]; 中国重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, Chongqing 400038 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 徐启旺(XU, Qiwan) [CN/CN]; 刘俊康(LIU, Junkang) [CN/CN]; 袁泽涛(YUAN, Zetao) [CN/CN]; 中国重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, Chongqing 400038 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: USE OF ACETYL-D-AMINOGLYCOSAMINE IN TREATMENT OF LOCAL LESIONS AND SYSTEMATIC SYMPTOMS RELATED TO INFECTIONS OF VIRUS OR BACTERIA

(54) 发明名称: N-乙酰氨基葡萄糖在治疗病毒或细菌感染所致的局部损伤和全身症状中的应用

(57) Abstract: The invention relates to the use of N-acetyl-D-aminoglycosamine and a pharmaceutically acceptable salt thereof in preparation of drugs for treatment of local lesions and systematic symptoms related to infections of virus or bacteria. N-acetyl-D-aminoglycosamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient in parenteral formulations is used in treatment of systematic symptom of toxicosis related to infections of virus or bacteria, or local and systematic lesions related to endotoxin or exotoxin, with a efficient rate of 90%.

(57) 摘要

本发明公开了 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐在制备用于治疗病毒、细菌感染所致的局部或全身损伤的药物中的应用。以 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐为活性成分制成的非经肠给药制剂用于控制病毒和细菌感染所致的全身中毒性症状及内、外毒素引起的局部和全身损伤, 显效率可达 90%。

WO 2004/084916 A1

## **N-乙酰氨基葡萄糖在治疗病毒或细菌感染 所致的局部损伤和全身症状中的应用**

### **技术领域**

本发明涉及 N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐类衍生物在治疗细菌和/或病毒感染引起的局部损伤和全身症状中的应用，及 N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐类衍生物在制备用于治疗细菌和/或病毒感染引起的局部损伤和全身症状的药物中的应用。

### **背景技术**

细菌和/或病毒感染引起的全身中毒症状，包括有内毒素血症和外毒素局部损伤引起的全身中毒症状，例如发烧、头痛、眩晕、谵妄、恶心、呕吐以及全身不适等。目前国内外对治疗抢救细菌感染引起的全身中毒症状主要采用两种方法：1. 抗菌治疗；2. 支持疗法。

病毒感染主要多见于柯萨奇病毒、ECHO 病毒、正粘病毒、副粘病毒、腺病毒、冠状病毒、呼肠孤病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒、甲、乙、丙肝炎病毒和乙脑病毒，导致发烧等全身中毒反应同时伴随有局部粘膜损伤，最多见的症状是炎症，包括气管炎，支气管炎，粘膜充血，表现为咳嗽、哮喘。目前尚未有有效的控制病毒感染的措施和药物，仅采取一些支持疗法。

本发明人在进行生物波理论研究中建立了生物波动生长的模型，并深入研究了生物波动生长的分子机制，提出了生物有机体的生物波不断改变的微异源变化原理。其变化的速度有快有慢，取决于外来环境的改变程度。机体有细菌和病毒感染后，机体内环境出现了迅速变化，促成微异源性发生，使机体与环境之间失衡，引起局部的损伤和全身中毒症状。这种损伤和症状的出现从

分子生物学角度来分析，是由于蛋白特别是各种酶类在改变的条件下，特别是温度改变和微生物代谢产物存在条件下所导致的功能不稳定甚至功能丧失的结果。出现全身中毒症状主要表现在神经系统，如头痛、谵妄、嗜唾、昏迷，也出现有全身不适、肌肉酸疼、恶心呕吐、视觉模糊、复视出现、呼吸改变（先急促后缓慢）、心率异常甚至大小便失禁，严重者重要生理反射迟钝或消失，局部出现充血，水肿，严重者出现淤血和组织坏死。

现已发现，N-乙酰氨基葡萄糖作为一个生物波调控因子，其功效不仅表现在宏观的波动上，同时也表现在对大分子物质振荡的稳定性上。该物质可以维持大分子物质的生理振荡不停地进行，减缓和排斥机体存在的不利因素的影响，从而维持大分子物质的生理功能。整体来看，该物质可以控制症状，减轻损伤，促使疾病痊愈，进而消除中毒症状。

本发明人惊讶地发现，N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐与各种药理学上可接受的载体结合，制备成液态制剂形式，可用于治疗病毒或细菌感染所致的局部损伤和全身中毒症状，从而完成了本发明。

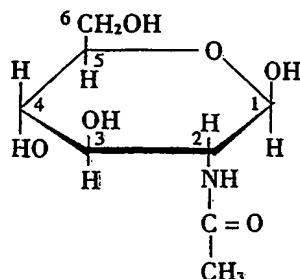
### 发明内容

本发明的一个目的是提供 N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐在治疗和控制病毒或细菌感染所致的局部损伤和全身症状中的应用。

本发明的另一个目的是提供 N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐在制备用于治疗和控制病毒或细菌感染所致的局部损伤和全身症状的药物中的应用。

本发明的再一个目的是提供治疗和控制病毒或细菌感染所致的局部损伤和全身症状的方法。

可用于本发明的 N-乙酰氨基葡萄糖全名为 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖，分子式为  $C_8H_{15}NO_6$ ，其结构式 (I) 表示如下：



可用于本发明的 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖的药物可接受的盐的实例包括但不限于：与无机酸形成的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硼酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐和磷酸氢盐，以及与有机酸形成的盐，如柠檬酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、甲基硫酸盐、苦味酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐和葡萄糖-1-磷酸盐。

在本发明的药物组合物中，N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐含量一般可为 0.1-10% 重量。

除 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐以外，所述的药物组合物还可以包含本领域公知的赋形剂或载体，以形成适于静脉滴注、皮下注射、肌肉注射及腹腔给药的制剂。

所述药物组合物可以每天单剂量给药或多剂量给药，例如每天 3-4 剂。所述药物组合物的给药量根据给药对象的年龄、病情、需治疗的症状以及给药方式等而变。但一般对于体重约为 75 公斤的成年病人来说，所述药物组合物每天的给药量为 1-100000mg，优选 100-10000mg，以活性组分计，可分 1-4 次或更多次给药。

按照一个优选实施方案，在配合抗菌或抗病毒治疗过程中，采用 N-乙酰氨基葡萄糖静脉滴注给药，以增强机体的抵抗力，补充水分，维持内稳定。

N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐可减轻局部炎症，缓解局部损伤和控制和减缓全身中毒症状，较目前常规的支持疗法更加有效，作用迅速而全面，促成良好的预后结果。

虽然不希望受特定理论的束缚，但是据信，正是由于 N-乙酰氨基葡萄糖或其盐对机体的重要组织分子的稳定作用，维持了生物大分子发挥重要的生理功效，从而避免了细菌或病毒感染后的一些并发症，加速了疾病的愈合。因此，N-乙酰氨基葡萄糖或其盐是理想的支持疗法药物。

### 具体实施方式

下面结合实施例进一步说明本发明及其有益效果，但是应该明白，这些实施例仅是为了举例说明本发明，而不在任何方面构成对本发明范围的限制。

#### 实施例 1. 式 (I) 化合物的促波试验

##### 1、试验材料和方法：

##### 1.1 样品：式 (I) 化合物纯品。

##### 1.2 试验材料：

菌种：奇异变形杆菌应符合如下生化反应特征：动力(+)、尿素酶(+)、乳糖(-)、葡萄糖(+)、 $H_2S$ (-)、苯丙氨酸脱氨酶(+).

培养基：改良 LB 培养基（组成成分：1% 胰蛋白胨、0.5% 酵母提取物、1% 氯化钠、0.1% 葡萄糖、0.002% TTC、PH7.2-7.4）。

##### 1.3 试验方法：

对照样：在 LB 平板中心点种奇异变形杆菌，37 培养 9 小时；

试验样：在 LB 平板中加入终浓度为 0.5% 的式 (I) 化合物，同法点种奇异变形杆菌，37 培养 9 小时。

## 2、试验结果及评价:

在对照样中显示出不断向外扩展, 间隔 3 小时的同心环; 在试验样中, 不但形成每隔 3 小时出现的同心环, 而且与对照相比, 在每条环上显示出许多细小的波动环。

本试验采用生物波波动试验模型, 用以研究式 (I) 化合物的促波作用, 结果可见式 (I) 化合物不仅可以使细菌细胞表现正常的生物波特征, 而且使这种波动表现出更加微细的波动方式, 表明式 (I) 化合物对生物波动是有促进作用的。这种促波作用有助于解释 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐控制病毒或细菌感染所致的局部损伤和全身症状的效果。

### 实施例 2. 式 (I) 化合物的毒理试验

进行式 (I) 化合物的毒理试验, 包括:

- 1、急性毒理试验: 包括口服、静脉注射和最大极限量给药试验;
- 2、Ames 试验;
- 3、小鼠骨髓细胞微核试验;
- 4、鼠精子畸性试验;
- 5、小鼠睾丸染色体畸变试验;
- 6、慢性致死试验;
- 7、亚慢性毒性 (90 天喂养) 试验;
- 8、传统致畸试验;

试验结论表明: 式 (I) 化合物急性毒性试验剂量超过 2g/kg 时, 仍未出现急性中毒反应; 在长期毒性试验中, 最高剂量已达到 1g/kg, 经四周试验观察, 未出现中毒反应; 在生殖试验中, 从常规剂量 7mg/kg 喂小鼠, 经三次传代, 证明式 (I) 化合物对小鼠受孕、妊娠、分娩、哺乳及仔鼠发育均无影响。这些试验证

明式 (I) 化合物属无毒物质。

### 实施例 3. 调节微异源性变化细胞学试验

采用常规的不完全 1640 培养基进行细胞培养, 接种 B16 肿瘤细胞 (购自上海细胞生物研究所肿瘤细胞库)。在连续培养 48 小时以上, 细胞代谢废物影响生长环境的条件下观察细胞微异源性变化和 N-乙酰氨基葡萄糖对其控制作用。在培养基中加入终浓度为 1g/100ml 的 N-乙酰氨基葡萄糖后, 细胞生长过程中, 随培养时间延长, 数量稳定地增加。对照试验细胞在无 N-乙酰氨基葡萄糖的情况下, 在相同培养基和相同培养条件下不能增殖。试验表明, 在式 (1) 化合物存在的条件下, 细胞能够调节细胞微异源性变化使之适应不断变化的环境而继续增殖。

### 实施例 4. N-乙酰氨基葡萄糖控制微异源性变化的动物试验

采用 B16 肿瘤细胞接种在 50 只大白鼠后腿上方, 同时腹腔注射式 (1) 化合物的 5% 水溶液, 1 毫升/次, 3 次/天, 连续 7 天, 最终 45 只不形成实体瘤。在不注射式 (1) 化合物的对照组试验中, 在肿瘤细胞接种后 1-3 天以内, 50 只大鼠中有至少 40 只出现了大量的增殖性小体, 3-5 天形成大量幼细胞, 最终于 10 天左右出现可见的实体瘤。与对照组相比, 试验组不出现这种现象, 表明式 (1) 化合物具有控制微异源性变化的作用。

### 实施例 5. 控制微生物感染所致的局部和全身症状的动物试验

用 10 只家兔进行试验。给家兔口服革兰氏阴性细菌的培养物 (铜绿假单胞菌, 血清 8 型, 培养液中细菌数量约为  $3 \times 10^{11}$ ), 10ml/天, 连续 3 天, 家兔出现严重的中毒症状, 表现为发烧、心率增快、不进食、呼吸加快、多饮水、体重迅速下降, 第 5 天后粪便

出现水样、鼻孔分泌物增加、全身消瘦而衰竭。采用静脉给药 N-乙酰氨基葡萄糖 (10%水溶液), 每次 2 毫升, 每天 3 次, 连续 3 天。家兔的症状减轻, 身体逐渐恢复, 开始进食饲料, 体温下降, 排便成形, 一周后恢复健康。检测鼻粘膜和呼吸道, 炎症减轻, 分泌物正常。10 只对照组一周内死了 8 只, 只有 2 只存活, 实验组 10 只家兔均存活。

采用相同的方法和剂量, 用 N-乙酰氨基葡萄糖盐酸盐代替 N-乙酰氨基葡萄糖进行实验时, 实验组 10 只家兔有 7 只存活, 与对照组有显著差别。

## 权 利 要 求

1. N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐在制备用于控制病毒或细菌感染引起的局部损伤或全身症状的药物中的应用。
2. 权利要求 1 的应用，其中所述药物为适于静脉滴注、皮下注射、肌肉注射及腹腔给药的制剂。
3. 权利要求 1 或 2 的应用，其中所述药物对于成人患者每天的给药量为 1-100000mg，以活性组分计，分 1-4 次给药。
4. 控制病毒或细菌感染引起的局部损伤或全身病状的方法，包括给病人服用包含有效量的 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐的药物组合物。
5. 权利要求 4 的方法，其中所述药物组合物为适于静脉滴注、皮下注射、肌肉注射及腹腔给药的制剂。
6. 权利要求 4 或 5 的方法，其中所述药物组合物对成人患者每天的给药量为 1-100000mg，以活性组分计。
7. N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐在控制病毒或细菌感染引起的局部损伤或全身症状中的应用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2004/000281

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>7</sup>: A61K31/7008, A61P31/00, 39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Medical Abstracts, CNKI

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, WPI, PAJ, CA, MEDLINE, CNKI, glucosamine, acetyl, 氨基葡萄糖, 葡萄糖胺, 乙酰

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US4772591, 20. Sept. 1988, See entire document	1-3
A	EP0372730, 13. Jun. 1990, See entire document	1-3
A	WO90/08549, 9. Aug. 1990, See entire document	1-3
A	US5217962, 8. Jun. 1993, See entire document	1-3
A	CN1372931A, 9. Oct. 2002, See entire document	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 24. Jun. 2004(23.06.2004)	Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA/ 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer Jiang Hu Telephone No. 86-10-62085236



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2004/000281

### Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-7  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
claims 4-7 are directed to methods of treatment of the human/animal body.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

### Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000281

## A. 主题的分类

IPC<sup>7</sup>: A61K31/7008, A61P31/00, 39/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国药学文摘, CNKI

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, WPI, PAJ, CA, MEDLINE, CNKI, glucosamine, acetyl, 氨基葡萄糖, 乙酰

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US4772591, 1988 年 9 月 20 日, 全文	1-3
A	EP0372730, 1990 年 6 月 13 日, 全文	1-3
A	WO90/08549, 1990 年 8 月 9 日, 全文	1-3
A	US5217962, 1993 年 6 月 8 日, 全文	1-3
A	CN1372931A, 2002 年 10 月 9 日, 全文	1-3

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☐ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“B” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

24. 6 月 2004(23.06.2004)

国际检索报告邮寄日期

15 · 7 月 2004 (15 · 07 · 2004)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

姜晖



电话号码: (86-10)62085236

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000281

第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. ☒ 权利要求: 4-7

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

权利要求 4-7 涉及人或动物的治疗方法

2. ☐ 权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,  
具体地说:

3. ☐ 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第II栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: ☐ 申请人的异议书随附加检索费同时提交。

☐ 支付附加检索费时未提交异议书。